

双膦酸盐类药物在骨折急性期患者中的应用

钟伟 贺良

摘要：双膦酸盐类药物(BPs)是目前治疗骨质疏松症的首选药物,可以有效降低椎骨和非椎骨骨折的危险。其中,阿仑膦酸钠(ALN)是应用最多的,它可以通过迅速抑制破骨细胞对骨质的重吸收而防止骨量丢失。而正常的骨折愈合过程包括必要的骨形成和骨重吸收。最近发生骨折的患者是否可以服用这类骨质重吸收抑制剂呢?骨折愈合会不会受到影响,导致骨折延迟愈合或不愈合?笔者就此问题在骨折的愈合过程、双膦酸盐药物的作用机制、双膦酸盐药物对骨折愈合的影响以及骨折后骨量丢失的预防等方面做一个综述。**结论** 骨折急性期患者可以服用推荐剂量的双膦酸盐药物治疗骨质疏松症或预防骨折后的骨量丢失。但是,若骨折急性期患者同时合并有疾病需要较大剂量服用双膦酸盐药物,治疗方案的选择应该以风险-受益比为基础,根据每名患者的具体情况进行治疗。

关键词：双膦酸盐;阿仑膦酸钠;骨折;骨量丢失;骨质疏松;治疗;预防

Administration of bisphosphonates in recently fractured patients ZHONG Wei, HE Liang. Department of Osteotrauma, the 4th Clinical Medical College of Peking University, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Abstract : Bisphosphonates are now playing a prominent role in the prevention and treatment of osteoporosis and can substantially reduce the risk of vertebral and non-vertebral fractures. Alendronates may be the most widely used bisphosphonate, which can prevent loss of bone mass through rapidly suppressing the function of osteoclast. While bone formation and resorption are necessary procedures of normal union of fracture, can bisphosphonates be administered safely to individuals who have sustained a fracture recently? Would these inhibitors of bone resorption affect the normal healing of fracture? Would they lead to delayed union or nonunion of fracture? This article talks about processes of fracture union, mechanisms of bisphosphonates and its influence on fracture union, including prevention of bone mass loss. **Conclusion** For therapy of osteoporosis and prevention of bone mass loss, recently fractured patients could take recommended doses of bisphosphonates. The guidelines of treatment for recently fractured patients who complicate with metabolic bone diseases such as Paget's disease, tumor bone disease, are difficult to establish. Those patients usually need much larger doses of bisphosphonates. For this kind of patients, therapeutic protocols should be made on an individual basis based on the risk-benefit relationship.

Key words : Bisphosphonates; Alendronate; Fracture; Bone mass loss; Osteoporosis; Treatment; Prevention

双膦酸盐类药物(BPs)是目前治疗骨质疏松症的首选药物^[1],可以有效降低椎骨和非椎骨骨折的危险。其中,阿仑膦酸钠(阿仑膦酸钠)是应用最多的^[2],它是一种有效的氨基双膦酸盐,可与骨重吸收表面的羟基磷灰石结合并可抑制破骨细胞介导的骨重吸收^[3],通过迅速抑制破骨细胞对骨质的吸收而预防骨量丢失^[4,5]。但是最近发生骨折的患者是否可以服用这类骨质重吸收抑制剂呢?骨折愈合会不

会受到影响,导致骨折延迟愈合或不愈合?笔者就此问题在骨折的愈合过程、双膦酸盐药物的作用机制、双膦酸盐药物对骨折愈合的影响以及骨折后骨量丢失的预防等方面做一个综述。

1 骨折的愈合过程^[6]

骨折愈合是一个连续进行的复杂过程,从组织学和生物学上可以分为 3 个阶段。

1.1 血肿机化演进期

骨折致髓腔、骨膜下及周围组织血管破裂出血,在骨折部位形成血肿,骨折端由于血液循环中断,逐渐发生几毫米的骨质坏死。伤后 6~8 小时,骨折断

作者单位:100035 北京,北京大学医学部研究生(钟伟);北京积水潭医院创伤骨科(贺良)

通讯作者:贺良,Email:doctorheliang@sina.com

端的血肿开始凝结成血凝块,与局部坏死组织引起无菌性炎症反应。随着纤维蛋白渗出,毛细血管增生,成纤维细胞、吞噬细胞侵入,逐步清除机化的血肿,形成肉芽组织,进而演化为纤维结缔组织,连接骨折两断端,形成纤维连接。这个过程大约为 2 周时间,同时骨折端周围骨外膜的成骨细胞伤后不久即活跃增生,1 周后即开始形成与骨干平行的骨样组织,并逐渐向骨折处延伸增厚。骨内膜稍后也发生同样的改变。

1.2 原始骨痂形成期

骨内膜和骨外膜的成骨细胞增生,在骨折端内外形成的骨样组织逐渐骨化,以膜内化骨的方式形成新骨。骨折断端间及髓腔内的纤维组织亦逐渐转化为软骨组织,并随软骨细胞的增生,钙化而骨化,称为软骨内化骨。这个过程一般需要 4~8 周。

1.3 骨痂改造塑型期

原始骨痂中新生骨小梁逐渐增加,且排列逐渐规则和致密,骨折断端的坏死骨经死骨清除和新骨形成的爬行替代而复活,形成骨性连接。这一过程大约需要 8~12 周。随着肢体活动和负重,应力轴线上的骨痂不断得到加强,应力轴线以外的骨痂逐渐被清除。髓腔重新再通,恢复骨的正常结构。

2 双膦酸盐类药物作用机制以及抑制骨转化对骨骼的影响^[7,8]

含氮双膦酸盐类药物(以阿仑磷酸钠为代表)有下列作用机制:在细胞水平,阿仑磷酸钠主要定位在骨质重吸收部位,尤其是破骨细胞下方。在小鼠中对放射性 ^3H 标记的阿仑磷酸钠进行定位研究显示,破骨细胞表面的药物摄取量比成骨细胞表面高约 10 倍。正常情况下,破骨细胞吸附在骨质表面,但没有主动重吸收的皱褶沿。阿仑磷酸钠并不干扰破骨细胞的动员和吸附,但抑制破骨细胞的活性。双膦酸盐药物进入体内后与羟基磷灰石紧密结合,在破骨细胞周围释放并进入破骨细胞内,其作用的靶分子是胆固醇合成途径中的类异戊二烯合成酶,法呢基氯喹合酶。双膦酸盐类药物通过作用于这些酶来降低胆固醇的生物合成。然而双膦酸盐药物真正发挥药理作用在于其破坏了胆固醇生物合成旁路途径中的异戊二烯化。异戊二烯化是分别将法呢基氯喹和二牛基氯喹与调节蛋白质(包括 GTP 酶, Ras, Rac, Cdc42)的羧基末端共价相连,进而使细胞内信号传导通路受阻,从而抑制破骨细胞的分化、增值和成熟,并且干扰成熟破骨细胞的功能,促进其凋亡。

正常的骨骼是由成骨细胞合成的有机物以及由钙和磷以一定比例组成的无机物构成。骨转化过程中,骨质吸收后,骨形成开始。骨形成由一系列的步骤组成^[9]。首先成骨细胞合成有机质(骨质),沉积在特殊的位点。之后的 5~10 天,新形成的骨质开始矿化,这个过程成为“初级矿化”。当骨单位完全沉积在皮质骨,松质骨小梁完全形成后,便开始“次级矿化”过程。次级矿化时骨骼内的碳磷物质在数量和/或体积上不断增加,这个过程缓慢而持续。在成骨过程中,大量的新生骨形成,骨骼的平均矿化速度比较慢。在成年动物的骨骼中,因为没有大量新生骨骼形成,所以骨骼的平均矿化速度决定于骨骼的重塑形,也就是说骨转化的速率决定骨骼的矿化^[10,11]。

重构部位数目的增加将会造成局部薄弱区。另外,快速骨转化时,在最新形成的骨骼基质完全矿化前可再次出现重构,因此降低了平均的矿化程度。双膦酸盐治疗的明显全身作用为降低骨转化,如前述,这是由破骨细胞性骨重吸收降低造成的。骨骼微结构、矿化过程、骨密度和骨骼强度等的改变都与骨转化有关。随着双膦酸盐药物治疗的开始,绝经后女性骨转化可快速降低至绝经前水平^[12,13]。通过降低过高的骨转化率,重构部位数目减少,活跃的骨重吸收造成的潜在的薄弱区的数目也减少了。正常的松质骨结构得到了改善,这些对增加骨骼强度都十分重要。此外,有实验结果显示阿仑磷酸钠治疗可使骨骼完成次级矿化,增加了骨骼的固有强度^[14]。

但是,有文献^[14,15]指出:对骨转化的过度抑制可能会造成微损伤的积累,这可能会损害骨骼的材料特性。但是动物实验中所用双膦酸盐药物的剂量远远高于应用于人类的临床治疗剂量。有文献^[16]表明,在用 5 倍于人类治疗剂量的犬中,实验诱导的骨折具有正常的修复过程。在动物实验中的发现表明这些双膦酸盐药物具有良好的骨骼安全性^[12,17,18-23]。同时也有文献^[24]指出在没有过量给药的情况下,双膦酸盐药物对非骨折骨的力学特性(包括扭转力矩、最大弯曲强度、杨氏弹性模数等)有积极作用。

在人类临床实验中^[25],以 10 mg/天的剂量连续给予阿仑磷酸钠 2 年,髌嵴的骨转化率下降 88%,连续用药 3 年,髌嵴的骨转化率下降 93%。然而髌嵴的临床相关性较差,若临床相关性高的部位骨转化率下降到此种程度,将会导致微损伤的积累,从而降低骨骼的强度^[15]。在一项关于应用双膦酸盐药

物后对犬的肋骨生物学特性影响的动物实验^[15]中,笔者发现骨重构率被抑制 53% 时,尽管有微损伤的积累,但肋骨的机械特性没有受到明显的影响。若被抑制程度达到 68%,肋骨的生物学特性将会降低。笔者的结论是若骨转化率被抑制的程度较高,骨骼的机械特性将会因微损伤的积累而下降。但有文献^[26]指出微损伤对肋骨的影响要大于其他骨骼。

一项以阿仑膦酸钠 10 mg/天治疗 10 年的人类临床实验表明在整个治疗过程中没有发现对骨骼有害作用,如病理性骨折或延迟愈合^[12]。

3 双膦酸盐类药物对骨折愈合的影响

双膦酸盐可以抑制骨重吸收,因此可减慢骨骼重构周期。关于对骨折急性期患者服用双膦酸盐药物会不会导致骨折愈合的延迟,就此问题已经有相关的动物实验。

C. P. Peter 等^[16]做了一项动物试验,试验以成年猎犬为对象,手术造成猎犬右侧桡骨中段骨折,并以外固定夹板固定。在骨折前 9 周、骨折后 16 周以及骨折前后(25 周)予以阿仑膦酸钠,剂量为 2 mg/kg/天。之后对骨折愈合和骨骼重构进行影像学评估、大体和组织学检查以及骨骼组织形态学检查,并通过四点弯曲试验来检验骨痂的力学特性。结果显示:影像学、肉眼和显微镜检查显示所有猎犬的骨折部位都出现正常的骨折愈合过程。骨折愈合过程中应用阿仑膦酸钠的猎犬中,无论其术前是否应用药物,其骨痂都较大,而且试验结束时都没有被完全重构。在 16 周的时间里这些猎犬的骨痂有所减小,但其减小的程度要比应用安慰剂的对照组低。因此,骨折愈合过程中的骨痂形成期是不受治疗影响的,在骨痂重构过程中的重吸收速度因为受到治疗的影响而有所降低。对骨骼强度和刚度的力学测试显示,治疗组和对照组猎犬骨痂的最大强度差异无显著性。另外,两组猎犬的左侧完整桡骨的强度差异也没有显著性,提示试验期间药物对完整皮质骨的影响很小。因此,笔者得出结论:在这个模型中,长期应用大剂量阿仑膦酸钠(比治疗骨质疏松症的临床推荐剂量高 10 倍),对骨折的愈合、骨骼强度和矿化过程无不良作用。此外,还有许多动物实验也得出了类似的结论^[27,28]。

Eyres 等^[29]作了一个回顾性分析,对 30 例 Paget's 病骨折的患者经手术和双膦酸盐治疗后,分析其疗效结果。20 例患者接受阿仑膦酸钠治疗,于骨折固定后进行静脉滴注,连续 5 天。结果与以前

报道的 Paget's 病骨折愈合率相比,本组患者没有发生延迟愈合或不愈合。

4 双膦酸盐类药物对骨折后骨量丢失的缓解作用

长期卧床、太空飞行、创伤后制动等多种因素都可以导致骨量丢失^[30-32]。已有横断面和前瞻性研究^[33-35]证实下肢骨折后可以引起骨折侧下肢多处骨量丢失,同侧髌部也有骨量丢失。而且骨量丢失不仅仅出现在靠近骨折端的位置,同侧肢体的远端也可以出现骨量丢失。骨量丢失在创伤后立即出现,可以持续数年^[36,37]。以前的一项研究^[36]显示:胫骨骨折患者免负重 2 个月后,同侧髌部粗隆区骨密度值下降 9%,1 年后,下降 15%。另有文献^[37]报道:5 年之后,骨密度稍有恢复,但是仍不能达到正常水平。踝关节骨折后早期负重,仍可以检测到髌部粗隆区有明显的骨密度降低^[38]。骨折后骨密度值的上述变化预示将来发生脆性骨折的危险性增加^[39,40]。一项横断面研究^[29]显示:曾经下肢骨折的患者,同侧肢体发生再骨折的危险性要较以前没有骨折过的患者高。

Van der Poest 等^[41]进行了一项研究,分析 Colles 骨折后桡骨是否会发生骨质丢失,以及阿仑膦酸钠是否能防止这种骨质丢失。研究对象为 37 例患桡骨远端骨折的绝经后妇女(年龄 51 ~ 80 岁,腰椎骨密度测量结果均 $(0.86 \text{ g/cm}^2 (\text{T 积分} \leq -2))$ 。试验将 37 名患者随机分为阿仑膦酸钠治疗组和安慰剂组,分组前测量患侧前臂骨密度,两组服用药物或安慰剂的剂量是 10 mg/天,同时补充钙剂,500 mg/天。骨折后第 6 周去除石膏,并测量患侧前臂骨密度。骨折后第 3、6、12 个月时各重复测量 1 次。共有 31 例患者完成治疗试验。4 名患者(治疗组 1 例,安慰剂组 3 例)因发生交感反射性萎缩而从试验中排除。实验结果:骨折后 1 年,测量患侧桡骨远端骨密度变化率,安慰剂组为 -3.5%,治疗组为 +1.6%,差异有显著性($P = 0.05$)。安慰剂组桡骨中段远段骨密度减低有交界显著性,在桡骨远端有显著性。在阿仑膦酸钠治疗组,桡骨中段和远端 1/3 骨密度则无改变,桡骨远端骨密度显著增加。两组患者健侧前臂桡骨各部位骨密度无变化。与基线值相比,桡骨远端骨密度变化百分率最大:骨折后 1 年,治疗组患侧桡骨骨密度增加 6.6%,安慰剂组降低 5%。笔者的结论是,与基线值和对侧桡骨的情况相比,新鲜骨折桡骨的骨密度显著下降,而阿仑膦酸钠可有效预

防这种骨质丢失。

Van der Poest^[42] 还进行了一个为期 1 年、单中心、前瞻性、随机双盲的研究,分析了患者下肢骨折固定制动后股骨近端和跟骨的骨质丢失情况,以及阿仑膦酸钠是否能预防这种骨质丢失。研究对象包括 23 例男性、18 例女性,年龄范围为 30~75 岁,均为新鲜单一小腿骨折患者。所有患者在治疗后均卧床休息 5~7 天,随后的 4~6 周患肢免负重。所有患者随机分为阿仑膦酸钠治疗组和安慰剂组,尽快给予药物治疗,药物剂量为 10 毫克/天,同时每天补充 500 毫克钙剂和 400 IU 维生素 D₃。在治疗后第 6 周,第 3、6、9 个月和 1 年时以 DXA 法测量腰椎和两侧髌部(股骨颈、粗隆和全髌),超声波测量跟骨骨密度以及骨骼结构的变化情况。此外,测量骨重吸收指标(NTX、DPD)和骨形成指标。在第 6 周,安慰剂组患侧髌部骨密度与基线值相比显示有明显骨质丢失,1 年后安慰剂组患侧骨质丢失最明显,患侧髌部和腰椎骨密度与基线值的变化百分率,与健侧相比差异有显著性。在阿仑膦酸钠治疗组,患侧和健侧在各时间各部位与基线值相比均无明显骨质丢失。患侧股骨粗隆部在治疗后 6 周到 1 年期间,安慰剂组和阿仑膦酸钠治疗组骨密度差异有显著性;患侧股骨颈和全髌骨密度在试验任何时间两组差异均有显著性;健侧髌部骨密度两组差异无显著性。两组患者腰椎骨密度的差异在治疗后 6 个月到 1 年期间有显著性。超声波分析显示,两组患者健侧跟骨均无明显变化,治疗组患侧跟骨也无明显变化。安慰剂组在治疗后 1 年跟骨骨密度与基线值相比差异有显著性。在安慰剂组,骨重吸收指标在骨折初期升高,但在 1 年时则低于基线值[NTX 比基线值低 16% ($P < 0.01$), DPD 比基线值低 33% ($P < 0.001$)]。在治疗组,NTX 在试验过程中均比基线值显著降低,在 1 年时降低程度最大,达 48% ($P < 0.001$);DPD 从骨折后 6 个月开始也显著降低,到 1 年时降低程度最大,达 41% ($P < 0.001$)。两组在任何时间 NTX 差异均有显著性。两例患者(每组各 1 例)出现骨折愈合。研究结论是:下肢骨折可引起明显骨质丢失,尤其是股骨近端,而阿仑膦酸钠能预防这种骨质丢失。

5 骨折急性期能否使用抑制骨吸收药物—双膦酸盐

双膦酸盐类药物是骨吸收抑制剂,广泛应用于骨质疏松症、Paget's 病、恶性肿瘤导致的高钙血症等

各种代谢性骨病的临床治疗^[43]。近期骨折的患者是否可以服用双膦酸盐类药物,目前还没有对人类进行专门的临床试验。然而,迄今在随机实验和临床使用检验中,没有资料显示在治疗骨质疏松所用剂量下给予双膦酸盐药物会干扰骨折的临床修复过程。因此对骨折急性期患者,可以考虑使用双膦酸盐类药物治疗患者合并的骨质疏松或预防骨折后的骨量丢失。但有文献^[24]指出:Paget's 病和肿瘤性骨病患者,服用双膦酸盐的剂量较大,会不会干扰骨折的愈合仍难以确定。

综上所述,骨折急性期患者可以服用推荐剂量的双膦酸盐药物治疗骨质疏松症或预防骨折后的骨量丢失。但是,若骨折急性期患者同时合并有疾病需要较大剂量服用双膦酸盐药物,治疗方案应该以风险-受益比为基础,根据每名患者的具体情况进行治疗。

【参考文献】

- [1] McClung MR. Bisphosphonates in osteoporosis: recent clinical experience. *Exp Opin Pharmacother*, 2000, 1: 225-238.
- [2] Yongping Cao, Satoshi Mori, Tasuku Mashiba, et al. Raloxifene, estrogen, and Alendronate affect the process of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 2237-2246.
- [3] Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action: alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest*, 1991, 88: 2095-2105.
- [4] Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanism of action. *J Clin Invest*, 1996, 97: 2692-2696.
- [5] Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. *J Bone*, 1999, 25: 97-106.
- [6] 吴在德. 外科学(第五版). 北京:人民卫生出版社, 2000. 804-805.
- [7] Palomo L, Bissada N, Liu J. Bisphosphonate therapy for bone loss in patients with osteoporosis and periodontal disease: clinical perspectives and review of the literature. *Quintessence Int*, 2006, 37(2): 103-107.
- [8] Reszka AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. *Mini Rev Med Chem*, 2004, 4(7): 711-719.
- [9] Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling. The spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem*, 1994, 55: 273-286.
- [10] Frost HM. Intermediary organization of the skeleton. Boca Raton: CRC, 1986.
- [11] Grynaps M. Age and disease-related changes in the mineral of bone. *Calcif Tissue Int*, 1993, 53(suppl. 1): S57-S64.
- [12] Bone HG, Hosking D, Devogelae J, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *New Engl J Med*, 2004, 350: 1188-1196.
- [13] Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on

- bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med*, 1995, 333 :1437-1443.
- [14] Boivin GY. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *J Bone*, 2000, 27 :687-694.
- [15] Mashiba T, Hirano T. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res*, 2000, 15 :613-620.
- [16] Peter CP, William OC. Effect of Alendronate on Fracture Healing and Bone Remodeling in Dogs. *Journal of Orthopaedic Research*, 1996, 14 :74-79.
- [17] Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk : results from the BONE study. *Osteoporosis Int*, 2004, 15 :792-798.
- [18] Black DM, Cummings SR. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1996, 348 :1535-1541.
- [19] Cummings SR, Black DM. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. *J Am Med Assoc*, 1998, 280 :2077-2082.
- [20] Pols HAP, Felsenberg D. Multinational, placebocontrolled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass : results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int*, 1999, 9 :461-468.
- [21] Harris ST, Watts NB. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*, 1999, 282 :1344-1352.
- [22] Reginster JY, Minne HW. Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 2000, 11 :83-91.
- [23] McClung MR, Geusens P. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *New Engl J Med*, 2001, 344 :333-340.
- [24] Herbert Fleisch. Can bisphosphonates be given to patients with fractures ? *J Bone Miner Res*, 2001, 16(3) :437-440.
- [25] Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, et al. Histomorphometric assessment of the longterm effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest*, 1997, 100 :1475-1480.
- [26] Forwood MR, Burr DB, Takano Y, et al. Risedronate treatment does not increase microdamage in the canine femoral neck. *J Bone*, 1995, 16 :643-650.
- [27] Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, et al. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res*, 1996, 14 :74-79.
- [28] Li C, Mori S, Li J, et al. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res*, 2001, 16 :429-436.
- [29] Eyres KS, O'Doherty D, McCutchan D, et al. Paget's Disease of Bone : The Outcome after Fracture. *J Orthopaedic Rheumatology*, 1991, 4(2) :63-70.
- [30] Leblanc AD, Schneider VS, Evans HJ, et al. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bedrest. *J Bone Miner Res*, 1990, 5 :843-850.
- [31] Shigematsu T, Miyamoto A, Mukai C, et al. Changes in bone and calcium metabolism with space flight. *Osteoporosis Int*, 1997, 7(Suppl 3) :S63-S67.
- [32] Minaire P. Immobilization osteoporosis : A review. *Clin Rheum*, 1989, 8(Suppl 2) :S95-S103.
- [33] Karlsson MK, Nilsson BE, Obrant KJ. Bone mineral loss after lower extremity trauma. *Acta Orthop Scand*, 1993, 64 :362-364.
- [34] Kannus P, Järvinen M, Sievänen H, et al. Osteoporosis in men with a history of tibial fracture. *J Bone Miner Res*, 1994, 9 :423-429.
- [35] Kannus P, Järvinen M, Sievänen H, et al. Reduced bone mineral density in men with a previous femur fracture. *J Bone Miner Res*, 1994, 9 :1729-1736.
- [36] Van der Wiel HE, Lips P, Nauta J, et al. Loss of bone in the proximal part of the femur following unstable fractures of the leg. *J Bone Joint Surg Am*, 1994, 6A :A230-A236.
- [37] van der Poest Clement E, van der Wiel H, Patka P, et al. Long-term consequences of fracture of the lower leg : Cross-sectional study and long-term longitudinal follow-up of bone mineral density in the hip after fracture of the lower leg. *Bone*, 1999, 24 :131-134.
- [38] Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, et al. Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. *Osteoporosis Int*, 1999, 10 :408-415.
- [39] Finsen V, Haave ø, Benum P. Fracture interaction in the extremities : The possible relevance of posttraumatic osteopenia. *Clin Orthop*, 1989, 240 :244-249.
- [40] Karlsson KM, Hasseri R, Obrant KJ. Individuals who sustain nonosteoporotic fractures continue to also sustain fragility fractures. *Calcif Tissue Int*, 1993, 53 :229-231.
- [41] Van der Poest CE. The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture. *J bone Miner Res*, 2000, 5 :586-593.
- [42] Van der Poest CE, Van Engeland M, Ader H, et al. Alendronate in the prevention of bone loss after a fracture of the lower leg. *J Bone Miner Res*, 2002, 17 :2247-2255.
- [43] Von Knoch F. Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials*, 2005, 26(34) :6941-6949.

(收稿日期 2007-02-04)